

明細書

不斉尿素化合物およびこれを触媒として用いる不斉共役付加反応による不斉化合物の製造方法

技術分野

- 5 本発明は、不斉合成用触媒として有用な新規な不斉尿素化合物に関する。さらに本発明は、当該不斉尿素化合物を触媒として用いる不斉共役付加反応を行うことを特徴とする、不斉化合物の製造方法に関する。

背景技術

- 10 ニトロオレフィン化合物や α , β -不飽和カルボニル化合物等の電子不足オレフィンへの不斉共役付加反応によって得られる不斉化合物は、アミン類、アミノ酸、医薬、農薬、食品添加物等の有用な合成中間体であり（例えば、Journal of the American Chemical Society, 2002年, 第124巻, 第44号, p. 13097-13105参照）、これまで種々の製造方法が報告されている。

- 15 しかしながら、その多くは化学量論量の不斉試薬を必要とするものであり（Journal of the American Chemical Society, 2002年, 第124巻, 第39号, p. 11689-11698参照）、また触媒的不斉共役付加反応においても、そのほとんどは厳格な反応条件が要求されたり、金属触媒を用いているものであり（Tetrahedron, 2002年, 第58巻, 第29号, p. 5773-5778およびSynlett, 2001年, 特別号, p. 879-887参照）、コスト的にも操作的にも不効率であり、また環境上においても問題となるものであった。

- 25 金属触媒を用いない触媒的不斉共役付加反応として、L-プロリンを触媒とするニトロオレフィン化合物のマイケル反応が報告されているが（Synlett, 2002年, 第1巻, p. 26-28参照）、その立体選択性は低く満足できるものではなかった。

さらに、マグネシウム塩と不斉配位子からなる不斉触媒を用いるニトロオレフィン化合物へのマイケル反応が報告されている（Journal of the American Chemical Society, 1999年, 第121巻, 第43号, p. 10215-10

2 1 6 参照)。この方法においては、高い立体選択性を達成しているが、三級炭素等の嵩高い求核試薬には適用できないなどの制約があるものであった。

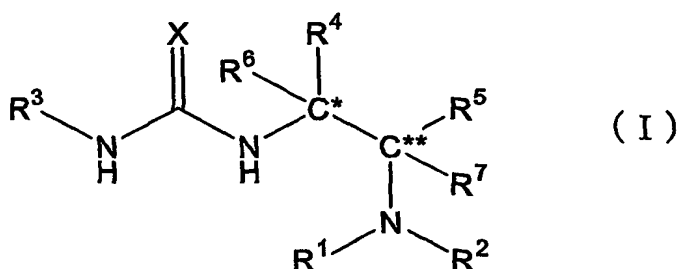
発明の開示

すなわち本発明は、従来の不斉共役付加反応にみられる上記課題を解決するためになされたものであって、その目的は、高収率かつ高立体選択的な不斉共役付加反応を達成し得る非金属の不斉触媒を提供し、さらに当該不斉触媒を用いた不斉共役付加反応を開発することにより、アミン類、アミノ酸、医薬、農薬、食品添加物等の合成中間体として有用な不斉化合物の従来より有利な製造方法を提供することである。

- 10 本発明者は、上記課題を解決するため、共役付加反応の非金属不斉触媒として、電子不足オレフィンを活性化する酸性部位と求核試薬を活性化する塩基性部位とが光学活性な足場に同時に結合する化合物に着目し、鋭意研究を行った。その結果、新規な不斉尿素化合物を見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は以下のとおりである。

- 15 (1) 一般式 (I) :



- 〔式中、Xは酸素原子または硫黄原子を示し；C*およびC**はそれぞれ独立して不斉炭素を示し；R¹およびR²は同一または異なって、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいアラルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を示すか、あるいはR¹とR²が結合する窒素原子と一緒にあって、置換基を有していてもよい脂肪族複素環（当該脂肪族複素環は、芳香族炭化水素と縮合していてもよい。）を形成してもよく；R³は置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよいヘテロアリール

基を示し； R^4 および R^5 は同一または異なって、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいアラルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を示すか、あるいは R^4 と R^5 がそれぞれ結合する不斉炭素と一緒にあって、置換基を有していてもよい同素環または置換基を有していてもよい複素環を形成してもよく； R^6 および R^7 は同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキル基を示す。〕で表される化合物〔以下、不斉尿素化合物（I）ともいう。〕またはその塩。

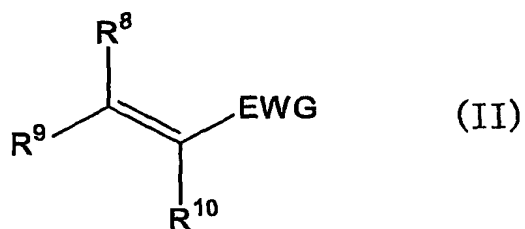
（2）Xが硫黄原子である、上記（1）記載の不斉尿素化合物（I）またはその塩。

10 （3） R^4 および R^5 が、 R^4 と R^5 がそれぞれ結合する不斉炭素と一緒にあってシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタンまたはシクロヘキサンを形成する、上記（1）または（2）記載の不斉尿素化合物（I）またはその塩。

（4） R^4 および R^5 が、 R^4 と R^5 がそれぞれ結合する不斉炭素と一緒にあってシクロヘキサンを形成し、かつ R^6 および R^7 が水素原子である、上記（3）記載の
15 不斉尿素化合物（I）またはその塩。

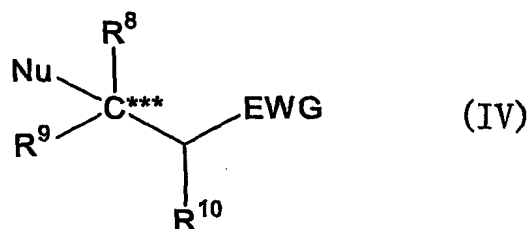
（5） C^* および C^{**} の絶対立体配置が、共にS配置であるか、または共にR配置である、上記（4）記載の不斉尿素化合物（I）またはその塩。

（6）上記（1）～（5）のいずれかに記載の不斉尿素化合物（I）またはその塩の存在下、一般式（II）：



〔式中、 R^8 、 R^9 および R^{10} はそれぞれ独立して、同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいアラ
20 ルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基または置換基を有していてもよいヘテロ原子または電子吸引基を示すか、あるいは R^9 および R^{10} は、 R^9 と R^{10} がそれぞれ結合する炭素原子と
25

- 一緒になって、置換基を有していてもよい同素環または置換基を有していてもよい複素環を形成してもよく（但し、 R^8 と R^9 が同じ基を示す場合はない。）；EWGはニトロ基、シアノ基、 $-\text{COR}^{11}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{12}$ 、 $-\text{COOR}^{13}$ および $-\text{PO}(\text{OR}^{14})(\text{OR}^{15})$ （ここで、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} および R^{15} はそれぞれ独立して、同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基を示す。）から選ばれる電子吸引基を示す。但し、 R^{11} と R^8 または R^{11} と R^{10} は、それぞれと結合する炭素原子と一緒にあって、置換基を有していてもよい電子吸引基を含む同素環を形成してもよい。〕で表される化合物〔以下、化合物（II）ともいう。〕またはその塩に、一般式（III）： $\text{H}-\text{Nu}$ （III）〔式中、 Nu は $-\text{CR}^{16}(\text{COR}^{17})(\text{COR}^{18})$ 、 $-\text{OR}^{19}$ 、 $-\text{SR}^{20}$ 、 $-\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ 、 $-\text{C}(\text{NO}_2)\text{R}^{23}\text{R}^{24}$ （ここで、 R^{16} は水素原子、ハロゲン原子、置換基を有するヘテロ原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を示し； R^{17} および R^{18} は同一または異なって、水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、モノー低級アルキルアミノ基またはジー低級アルキルアミノ基を示し； R^{16} と R^{17} は、それぞれ結合する炭素原子と一緒にあって、置換基を有していてもよい同素環または置換基を有していてもよい複素環（当該同素環および複素環は、芳香族炭化水素と縮合していてもよい。）を形成してもよく； R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} および R^{24} はそれぞれ独立して、同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよいヘテロアリール基を示すか、あるいは R^{21} と R^{22} は結合する窒素原子と一緒にあって置換基を有していてもよい脂肪族複素環を形成してもよい。）またはアジド基を示す。〕で表される求核試薬〔以下、求核試薬（III）ともいう。〕を共役付加させることを特徴とする、一般式（IV）：



(式中、C***は不斉炭素を示し、他の各記号は前記と同義を示す。) で表される化合物〔以下、不斉化合物 (IV) ともいう。〕 またはその塩の製造方法。

- (7) Nuが、 $-\text{CR}^{16}$ (COR^{17}) (COR^{18})、 $-\text{OR}^{19}$ 、 $-\text{SR}^{20}$ 、 $-\text{NR}^{21}\text{R}^{22}$ 、 $-\text{C}(\text{NO}_2)\text{R}^{23}\text{R}^{24}$ (ここで、 R^{16} は水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を示し； R^{17} および R^{18} は同一または異なって、水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、モノー低級アルキルアミノ基またはジー低級アルキルアミノ基を示し； R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} および R^{24} はそれぞれ独立して、同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよいヘテロアリール基を示すか、あるいは R^{21} と R^{22} は結合する窒素原子と一緒になって置換基を有していてもよい脂肪族複素環を形成してもよい。) またはアジド基である、上記 (6) 記載の製造方法。
- (8) EWGで示される電子吸引基がニトロ基である、上記 (6) または (7) 記載の製造方法。

- (9) R^8 および R^{10} が水素原子であり、かつ R^9 が置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよいヘテロアリール基である、上記 (6) ~ (8) のいずれかに記載の製造方法。

(10) 求核試薬 (III) が HCR^{16} (COR^{17}) (COR^{18}) (ここで、各記号は前記と同義を示す。) で表される、上記 (6) ~ (9) のいずれかに記載の製造方法。

- (11) R^{16} が水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、ハロゲン原子または置換基を有するヘテロ原子であり、かつ R^{17} および R^{18} が同一または

異なる低級アルコキシ基である、上記（１０）記載の製造方法。

（１２） R^{16} が水素原子、メチル、塩素原子、メトキシまたはtert-ブトキシカルボニルアミノであり、かつ R^{17} および R^{18} がメトキシまたはエトキシである、上記（１１）記載の製造方法。

- ５ （１３） R^{16} および R^{17} が、 R^{16} と R^{17} がそれぞれ結合する炭素原子と一緒にあって、置換基を有していてもよい同素環（当該同素環は、芳香族炭化水素と縮合していてもよい。）を形成する、上記（１０）記載の製造方法。

（１４）同素環が、１，２，３，４-テトラヒドロナフタレン-１-オンである、上記（１３）記載の製造方法。

- １０ （１５）トルエンおよび塩化メチレンから選ばれる少なくとも一種の溶媒中で行うことを特徴とする、上記（６）～（１４）のいずれかに記載の製造方法。

（１６）無溶媒で行うことを特徴とする、上記（６）～（１４）のいずれかに記載の製造方法。

発明の詳細な説明

- １５ 以下、本発明を詳細に説明する。

まず、本明細書で使用している各記号の定義を行う。

本発明におけるアルキルにおいて、語頭（例えば、イソ、ネオ、sec-、tert-など）を付していない限り直鎖状であり、例えば単にプロピルとあれば、直鎖状のプロピルのことである。

- ２０ R^{16} に示される「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子であり、好ましくは塩素原子または臭素原子である。

R^{17} および R^{18} に示される「低級アルキル基」としては、炭素数１～１２の直鎖または分枝のアルキル基、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル等が挙げられ、好ましくはメチル、エチルまたはプロピルである。

R^{17} および R^{18} に示される「低級アルコキシ基」としては、アルキル部分が上記で定義された「低級アルキル基」であるアルコキシ基、例えばメトキシ、エト

キシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、ペントキシ、イソペントキシ、ネオペントキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ、ノニルオキシ、デシルオキシ、ウンデシルオキシ、ドデシルオキシ等が挙げられ、好ましくはメトキシまたはエトキシである。

R¹⁷およびR¹⁸に示される「モノー低級アルキルアミノ基」としては、アルキル部分が上記で定義された「低級アルキル基」であるモノーアルキルアミノ基、例えばN-メチルアミノ、N-エチルアミノ、N-プロピルアミノ、N-イソプロピルアミノ、N-ブチルアミノ、N-イソブチルアミノ、N-*sec*-ブチルアミノ、N-*tert*-ブチルアミノ、N-ペンチルアミノ、N-イソペンチルアミノ、N-ネオペンチルアミノ、N-ヘキシルアミノ、N-ヘプチルアミノ、N-オクチルアミノ、N-ノニルアミノ、N-デシルアミノ、N-ウンデシルアミノ、N-ドデシルアミノ等が挙げられる。

R¹⁷およびR¹⁸に示される「ジー低級アルキルアミノ基」としては、アルキル部分が上記で定義された、同一または異なる「低級アルキル基」であるジールキルアミノ基、例えばN, N-ジメチルアミノ、N, N-ジエチルアミノ、N, N-ジプロピルアミノ、N, N-ジイソプロピルアミノ、N, N-ジブチルアミノ、N, N-ジイソブチルアミノ、N, N-ジ-*sec*-ブチルアミノ、N, N-ジ-*tert*-ブチルアミノ、N, N-ジペンチルアミノ、N, N-ジイソペンチルアミノ、N, N-ジネオペンチルアミノ、N, N-ジヘキシルアミノ、N, N-ジヘプチルアミノ、N-メチル-N-エチルアミノ、N-メチル-N-プロピルアミノ、N-メチル-N-イソプロピルアミノ、N-メチル-N-ブチルアミノ、N-メチル-N-イソブチルアミノ、N-メチル-N-*sec*-ブチルアミノ、N-メチル-N-*tert*-ブチルアミノ、N-メチル-N-ペンチルアミノ、N-メチル-N-イソペンチルアミノ、N-メチル-N-ネオペンチルアミノ、N-メチル-N-ヘキシルアミノ、N-メチル-N-ヘプチルアミノ、N-メチル-N-オクチルアミノ、N-メチル-N-ノニルアミノ、N-メチル-N-デシルアミノ、N-メチル-N-ウンデシルアミノ、N-メチル-N-ドデ

シルアミノ等が挙げられる。

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} および R^{24} に示される

「置換基を有していてもよい低級アルキル基」の「低級アルキル基」としては、

5 上記で定義された「低級アルキル基」と同じアルキル基が挙げられる。

当該低級アルキル基は置換可能な位置に置換基を有していてもよく、そのような置換基としては、低級アルコキシ基（上記で定義したものと同一ものが例示される）、モノー低級アルキルアミノ基（上記で定義したものと同一ものが例示される）、ジー低級アルキルアミノ基（上記で定義したものと同一ものが例示される）、ハロゲン原子（上記で定義したものと同一ものが例示される）、ニトロ基、シアノ基、 $-COOR^{25}$ （ここで、 R^{25} は上記で定義したものと同一低級アルキル基を示す）等が挙げられる。当該置換基の数は特に限定はなく、1～3個が好ましく、2個以上の場合には同一または異なってもよい。

15 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} および R^{24} に示される「置換基を有していてもよいアリール基」の「アリール基」としては、炭素数6～20のアリール基、例えばフェニル、1-または2-ナフチル、ビフェニル、ビナフチル等が挙げられる。

当該アリール基は置換可能な位置に置換基を有していてもよく、そのような置換基としては、低級アルキル基（上記で定義したものと同一ものが例示される）、低級アルコキシ基（上記で定義したものと同一ものが例示される）、モノー低級アルキルアミノ基（上記で定義したものと同一ものが例示される）、ジー低級アルキルアミノ基（上記で定義したものと同一ものが例示される）、ハロゲン原子（上記で定義したものと同一ものが例示される）、ハロアルキル基（ハロゲン原子が1個または2個以上置換した低級アルキル基、例えばトリフルオロメチル等）、ニトロ基、シアノ基、 $-COOR^{25}$ （ここで、 R^{25} は上記と同義を示す）等が挙げられる。当該置換基の数は特に限定はなく、1～3個が好ましく、2個以上の場合には同一または異なってもよい。

R³に示される「置換基を有していてもよいアリール基」の「置換基」としては、アルキル基、ハロアルキル基、ニトロ基、シアノ基、-COOR²⁶（ここで、R²⁶は上記と同義を示す）等が好ましく、ハロアルキル基等がより好ましい。

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁹、R²⁰、R²¹、R²²、R²³およびR²⁴に示される「置換基を有していてもよいアラルキル基」の「アラルキル基」としては、上記で定義された「低級アルキル基」の任意の位置に上記で定義された「アリール基」が置換して形成されるアラルキル基、例えばベンジル、1-または2-フェネチル、1-、2-または3-フェニルプロピル、1-または2-ナフチルメチル、ベンゾヒドリル、トリチル等が挙げられる。

当該アラルキル基は置換可能な位置に置換基を有していてもよく、そのような置換基としては、上記「置換基を有していてもよいアリール基」で例示された置換基と同じ置換基が挙げられる。当該置換基の数は特に限定はなく、1～3個が好ましく、2個以上の場合は同一または異なってもよい。

R³、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁹、R²⁰、R²¹、R²²、R²³およびR²⁴に示される「置換基を有していてもよいヘテロアリール基」の「ヘテロアリール基」としては、例えば炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1～3個含む5～10員の芳香性を有する複素環基、及びその縮合ヘテロ環基等が挙げられる。例えば2-又は3-チエニル、2-又は3-フリル、1-、2-又は3-ピロリル、1-、2-、4-又は5-イミダゾリル、2-、4-又は5-オキサゾリル、2-、4-又は5-チアゾリル、1-、3-、4-又は5-ピラゾリル、3-、4-又は5-イソオキサゾリル、3-、4-又は5-イソチアゾリル、1, 2, 4-トリアゾール-1, 3, 4又は5-イル、1, 2, 3-トリアゾール-1, 2又は4-イル、1H-テトラゾール-1又は5-イル、2H-テトラゾール-2又は5-イル、2-、3-又は4-ピリジル、2-、4-又は5-ピリミジニル、1-、2-、3-、4-、5-、6-又は7-インドリル、2-、3-、4-、5-、6-又は7-ベンゾフリル、2-、3-、4-、5-、6-又は7-ベンゾチエニル、1

一、2一、4一、5一、6一又は7一ベンズイミダゾリル、2一、3一、4一、5一、6一、7一又は8一キノリル、1一、3一、4一、5一、6一、7一又は8一イソキノリル等が挙げられる。

5 当該ヘテロアリール基は置換可能な位置に置換基を有していてもよく、そのような置換基としては、上記「置換基を有していてもよいアリール基」で例示された置換基と同じ置換基が挙げられる。当該置換基の数は特に限定はなく、1～3個が好ましく、2個以上の場合は同一または異なってもよい。

10 R^3 に示される「置換基を有していてもよいヘテロアリール基」の「置換基」としては、アルキル基、ハロアルキル基、ニトロ基、シアノ基、 $-COOR^{26}$ （ここで、 R^{26} は上記と同義を示す）等が好ましい。

R^8 、 R^9 および R^{10} に示される「置換基を有していてもよいヘテロ原子」の「ヘテロ原子」としては、例えば窒素原子、酸素原子、硫黄原子等が挙げられる。

15 当該ヘテロ原子が有していてもよい置換基としては、例えば上記で定義された「置換基を有していてもよい低級アルキル基」、「置換基を有していてもよいアラルキル基」、「置換基を有していてもよいアリール基」、「置換基を有していてもよいヘテロアリール基」等が挙げられる。

R^{16} に示される「置換基を有するヘテロ原子」の「ヘテロ原子」としては、例えば窒素原子、酸素原子、硫黄原子等が挙げられる。

20 当該ヘテロ原子が有する置換基としては、例えば上記で定義された「置換基を有していてもよい低級アルキル基」、「置換基を有していてもよいアラルキル基」、「置換基を有していてもよいアリール基」、「置換基を有していてもよいヘテロアリール基」、 $-COOR^{26}$ 、 $-COR^{27}$ 、 $-SO_2R^{28}$ （ここで、 R^{26} 、 R^{27} および R^{28} は同一または異なって、それぞれ独立して上記で定義したものと同一低級アルキル基を示す。）等が挙げられる。

25 R^1 と R^2 が結合する窒素原子と一緒に形成してもよい「置換基を有していてもよい脂肪族複素環」の「脂肪族複素環」としては、炭素原子と少なくとも1個の窒素原子を含み、それ以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1～3個含んでもよい、5～10員の脂肪族複素環、例えばピ

ロリジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン等が挙げられる。

当該脂肪族複素環は、芳香族炭化水素と縮合してもよく、そのような芳香族炭化水素としては、ベンゼン、ナフタレン、ビフェニル、ビナフチル等が挙げられる。

当該脂肪族複素環は置換可能な位置に置換基を有していてもよく、そのような置換基としては、上記「置換基を有していてもよいアリール基」で例示された置換基と同じ置換基が挙げられる。当該置換基の数は特に限定はなく、1～3個が好ましく、2個以上の場合には同一または異なってもよい。

10 R^{21} と R^{22} が結合する窒素原子と一緒に形成してもよい「置換基を有していてもよい脂肪族複素環」としては、上記と同様のものが挙げられる。

R^4 と R^5 がそれぞれ結合する不斉炭素と一緒に形成してもよい「置換基を有していてもよい同素環」の「同素環」としては、例えば不斉尿素化合物(I)のC*およびC**で示される不斉炭素を含む、炭素数3～7個のシクロアルカン（例えばシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン等）または炭素数4～7個のシクロアルケン（例えばシクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン等）等が挙げられ、好ましくはシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン等が挙げられ、より好ましくはシクロヘキサン等が挙げられる。

20 R^4 と R^5 がそれぞれ結合する不斉炭素と一緒に形成してもよい「置換基を有していてもよい複素環」の「複素環」としては、例えば不斉尿素化合物(I)のC*およびC**で示される不斉炭素を含み、かつ炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1～3個含む5～10員の複素環、例えばテトラヒドロピラン、テトラヒドロフラン、ピロリジン、ピペリジン等が挙げられる。

当該「同素環」および「複素環」は、さらに芳香族炭化水素（例えば、ベンゼン、ナフタレン、ビフェニル、ビナフチル等）と縮合してもよい。

当該「同素環」または「複素環」は、置換可能な位置に置換基を有していても

よく、そのような置換基としては、上記「置換基を有していてもよいアリール基」で例示された置換基と同じ置換基が挙げられる。当該置換基の数は特に限定はなく、1～3個が好ましく、2個以上の場合は同一または異なってもよい。

5 R^{16} と R^{17} がそれぞれ結合する炭素原子と一緒に形成してもよい「置換基を有していてもよい同素環」の「同素環」としては、例えばオキソで置換された、炭素数3～7個のシクロアルカノン（例えばシクロプロパノン、シクロブタノン、シクロペンタノン、シクロヘキサノン、シクロヘプタノン等）または炭素数4～7個のシクロアルケノン（例えばシクロブテノン、シクロペンテノン、シクロヘキセノン、シクロヘプテノン等）等が挙げられ、好ましくはシクロプロパ
10 ノン、シクロブタノン、シクロペンタノン、シクロヘキサノン等が挙げられ、より好ましくはシクロヘキサノン等が挙げられる。

R^{16} と R^{17} がそれぞれ結合する炭素原子と一緒に形成してもよい「置換基を有していてもよい複素環」の「複素環」としては、例えばオキソで置換され、かつ炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子
15 を1～3個含む5～10員の複素環、例えばテトラヒドロピラノン、テトラヒドロフラノン、ピロリドン、ピペリドン等が挙げられる。

当該「同素環」および「複素環」は、さらに芳香族炭化水素（例えば、ベンゼン、ナフタレン、ビフェニル、ビナフチル等）と縮合してもよい。

当該「同素環」または「複素環」は、置換可能な位置に置換基を有していても
20 よく、そのような置換基としては、上記「置換基を有していてもよいアリール基」で例示された置換基と同じ置換基が挙げられる。当該置換基の数は特に限定はなく、1～3個が好ましく、2個以上の場合は同一または異なってもよい。

化合物(II)において、 R^9 と R^{10} がそれぞれ結合する炭素原子と一緒に形成される「置換基を有していてもよい同素環」の「同素環」としては、化合物
25 (II)の二重結合を含む、炭素数3～7個のシクロアルケン（例えばシクロプロペン、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン等）等が挙げられる。

化合物(II)において、 R^9 と R^{10} がそれぞれ結合する炭素原子と一緒に形成

て形成される「置換基を有していてもよい複素環」の「複素環」としては、化合物 (II) の二重結合を含み、かつ炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を 1 ～ 3 個含む 5 ～ 10 員の複素環、例えば 5, 6-ジヒドロ-2H-ピラン、3, 4-ジヒドロ-2H-ピラン、2, 3-または 2, 5-ジヒドロフラン、2-または 3-ピロリン、1, 2, 3, 4-または 1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン等が挙げられる。

当該「同素環」および「複素環」は、さらに芳香族炭化水素（例えば、ベンゼン、ナフタレン、ビフェニル、ビナフチル等）と縮合してもよい。

当該「同素環」または「複素環」は、置換可能な位置に置換基を有していてもよく、そのような置換基としては、上記「置換基を有していてもよいアリール基」で例示された置換基と同じ置換基が挙げられる。当該置換基の数は特に限定はなく、1 ～ 3 個が好ましく、2 個以上の場合は同一または異なってもよい。

化合物 (II) において、 R^8 、 R^9 、 R^{10} および EWG に示される「電子吸引基」としては、化合物 (II) の二重結合に求核試薬 (III) が共役付加できるように当該二重結合の電子を十分に吸引するものであれば特に限定はなく、例えばニトロ基、シアノ基、 $-COR^{11}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-COOR^{13}$ および $-PO(OR^{14})(OR^{15})$ （ここで、各記号は前記と同義を示す。）等が挙げられ、これらは同一または異なってもよい。 R^8 、 R^9 、 R^{10} において好ましくはニトロ基であり、EWG において好ましくはニトロ基または $-COR^{11}$ (R^{11} は前記と同義を示す。) であり、より好ましくはニトロ基である。

化合物 (II) において、EWG に示される「電子吸引基」が $-COR^{11}$ （ここで、記号は前記と同義を示す。）であるとき、 R^{11} と R^8 または R^{11} と R^{10} は、それぞれと結合する炭素原子と一緒にあって、「置換基を有していてもよい電子吸引基を含む同素環」を形成してもよい。

R^{11} と R^8 がそれぞれと結合する炭素原子と一緒にあって形成されてもよい「置換基を有していてもよい電子吸引基を含む同素環」の「電子吸引基を含む同素環」としては、電子吸引基としてカルボニルを含み、かつ化合物 (II) の二重結合を含んでもよい、炭素数 4 ～ 7 個のシクロアルケノン（例えばシクロブテノ

ン、2-シクロペンテン-1-オン、2-シクロヘキセン-1-オン、2-シクロヘプテン-1-オン等が挙げられる。

R^{11} と R^{10} がそれぞれと結合する炭素原子と一緒に形成されてもよい「置換基を有していてもよい電子吸引基を含む同素環」の「電子吸引基を含む同素環」としては、電子吸引基としてカルボニルを含む炭素数4～7個のシクロアルカノン（例えばシクロブタノン、2-シクロペンタノン、シクロヘキサノン、シクロヘプタノン等が挙げられる。

当該「電子吸引基を含む同素環」は、さらに芳香族炭化水素（例えば、ベンゼン、ナフタレン、ピフェニル、ビナフチル等）と縮合してもよい。

10 当該「電子吸引基を含む同素環」は、置換可能な位置に置換基を有していてもよく、そのような置換基としては、上記「置換基を有していてもよいアリール基」で例示された置換基と同じ置換基が挙げられる。当該置換基の数は特に限定はなく、1～3個が好ましく、2個以上の場合は同一または異なってもよい。

15 C^* 、 C^{**} および C^{***} に示される「不斉炭素」は、それぞれ独立の絶対立体配置を持ち、特に限定されない。不斉尿素化合物(I)中の C^* および C^{**} の絶対配置は、所望の立体配置を有する不斉化合物(IV)を得るために、適宜選択すればよい。

不斉尿素化合物(I)、化合物(II)および不斉化合物(IV)は、塩の形態であってもよい。そのような塩としては、例えば無機酸塩（例えば塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩等）；有機酸塩（例えば酢酸塩、プロピオン酸塩、メタンスルホン酸塩、4-トルエンスルホン酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩等）；アルカリ金属塩（例えばナトリウム塩、カリウム塩等）；アルカリ土類金属塩（例えばカルシウム塩、マグネシウム塩等）；有機塩基塩（例えばトリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩等）等が挙げられる。

不斉尿素化合物(I)のXは、好ましくは硫黄原子である。

不斉尿素化合物(I)の R^4 および R^5 は、好ましくは R^4 と R^5 がそれぞれ結合する不斉炭素と一緒に形成する置換基を有していてもよい同素環または置

換基を有していてもよい複素環であり；より好ましくは R^4 と R^5 がそれぞれ結合する不斉炭素と一緒に形成する置換基を有していてもよい同素環であり；より好ましくは R^4 と R^5 がそれぞれ結合する不斉炭素と一緒に形成するシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタンまたはシクロヘキサンであり、さらに好ましくは R^4 と R^5 がそれぞれ結合する不斉炭素と一緒に形成するシクロヘキサンである。

R^4 および R^5 が、 R^4 と R^5 がそれぞれ結合する不斉炭素と一緒に形成するシクロヘキサンであるとき、 R^6 および R^7 は水素原子が好ましく、さらにこのとき、 C^* および C^{**} の絶対立体配置が共にS配置であるか、または共にR配置であるのが好ましい。

不斉尿素化合物 (I) の R^1 および R^2 は、好ましくは置換基を有していてもよい低級アルキル基または R^1 と R^2 が結合する窒素原子と一緒に形成する、置換基を有していてもよく、芳香族炭化水素と縮合していてもよい脂肪族複素環であり、より好ましくはメチル、エチル、イソプロピルまたは R^1 と R^2 が結合する窒素原子と一緒に形成するイソインドリンであり、さらに好ましくはメチルまたはイソプロピルである。

不斉尿素化合物 (I) の R^3 は、好ましくは置換基を有していてもよいアリール基であり、より好ましくは置換基を有していてもよいフェニル基であり、より好ましくはハロアルキル基、ニトロ基、シアノ基または $-COOR^{25}$ （ここで、 R^{25} は上記と同義を示す）で置換されたフェニル基であり、より好ましくはハロアルキル基で置換されたフェニル基であり、さらに好ましくはトリフルオロメチルで置換されたフェニル基である。

化合物 (II) のEWGに示される電子吸引基は、好ましくはニトロ基、シアノ基、 $-COR^{11}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-COOR^{13}$ または $-PO(OR^{14})$ (OR^{15})（ここで、各記号は前記と同義を示す。）であり、より好ましくはニトロ基である。

化合物 (IV) の C^{***} は不斉炭素であるため、化合物 (II) において、 R^8 と R^9 が同じ基を示す場合はない。

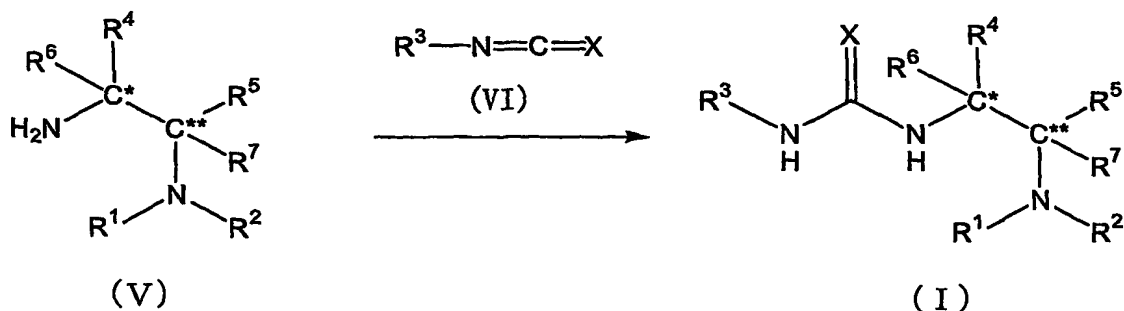
化合物 (II) の R^8 、 R^9 および R^{10} は、好ましくは置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよいヘテロアリール基であり、より好ましくは R^8 および R^{10} が水素原子であり、かつ R^9 が置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよいヘテロアリール基である。

- 5 求核試薬 (III) において好ましくは、 HCR^{16} (COR^{17}) (COR^{18})、 HOR^{19} 、 HSR^{20} 、 $HNR^{21}R^{22}$ または $HC(NO_2)R^{23}R^{24}$ (ここで、各記号は前記と同義を示す。) であり、より好ましくは HCR^{16} (COR^{17}) (COR^{18}) (ここで、各記号は前記と同義を示す。) である。

- 10 求核試薬 (III) が HCR^{16} (COR^{17}) (COR^{18}) (ここで、各記号は前記と同義を示す。) であるときの好ましい態様としては、 R^{16} が水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、ハロゲン原子または置換基を有するヘテロ原子であり、より好ましくは水素原子、メチル、塩素原子、メトキシまたは *tert*-ブトキシカルボニルアミノであり、 R^{17} および R^{18} が低級アルキル基、低級アルコキシ基、より好ましくは低級アルコキシ基、さらに好ましくはメトキシまたはエトキシである。他の好ましい態様としては、 R^{16} および R^{17} が、それぞれ結合する炭素原子と一緒に形成する、置換基を有していてもよい同素環 (当該同素環は、芳香族炭化水素と縮合していてもよい。) であり、より好ましくは 1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-オンである。

- 15 本発明の不斉尿素化合物 (I) は、下記反応スキームによって示される製法 1 によって製造することができる。

製法 1



(式中、各記号は前記と同義を示す。)

すなわち、不斉尿素化合物（I）は、例えば溶媒中、一般式（V）で表される化合物〔以下、化合物（V）ともいう。〕と一般式（VI）で表されるイソシアネート化合物またはイソチオシアネート化合物〔以下、イソシアネート類（VI）ともいう。〕を反応させることによって合成することができる。

- 5 製法1において、化合物（V）およびイソシアネート類（VI）の添加順序に特に限定はなく、溶媒中に同時または順次添加すればよい。

製法1に使用されるイソシアネート類（VI）の使用量は、化合物（V）1モルに対して0.5モル～5モルが好ましく、0.9モル～1.5モルがより好ましい。

- 10 製法1に使用される溶媒としては、当該反応を阻害しないものであればよく、例えば塩化メチレン、クロロホルム、クロロベンゼン、 α , α , α -トリフルオロトルエン等のハロゲン系溶媒、メチル-*tert*-ブチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸*tert*-ブチル、トルエン、キシレン、アセトニトリル
15 等を単独または混合して使用することができる。混合溶媒とする場合には、任意の割合で混合すればよい。

溶媒の使用量としては、化合物（V）1kgに対して通常1L～100Lであり、より好ましくは10L～30Lである。

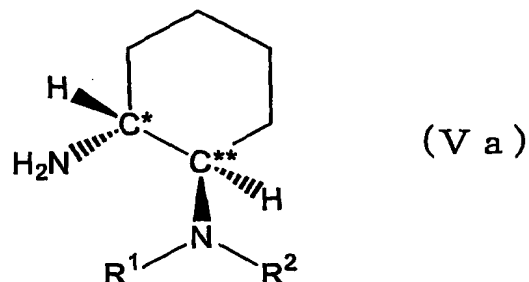
- 20 製法1の反応温度は、通常は-78℃～100℃であるが、0℃～40℃が好ましい。

反応時間は、用いられる試薬や反応温度にも依存するが、通常1時間～10時間である。

- 25 製法1で製造される不斉尿素化合物（I）は、常法によって単離、精製することができる。例えば反応液を水に注いだ後、分液後、有機層を洗浄、減圧濃縮する、または反応液を濃縮することによって、不斉尿素化合物（I）を単離することができる。単離後、例えばシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して精製することもできるが、これに限定されるものではない。

製法1の原料である化合物（V）は、公知の方法（例えば、Tetrahedron,

57, 1765-1769(2001)に記載の方法)で製造することができる。例えば、本発明の好適な態様である、一般式(Va)：



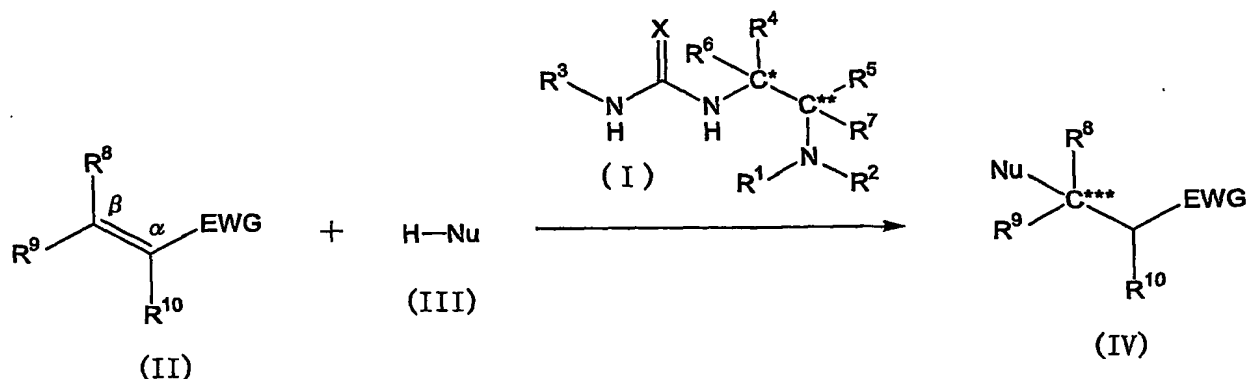
(式中、各記号は前記と同義を示す。)で表される化合物は、Tetrahedron

5 Letters, 41, 8431-8434(2000)に記載の方法にて製造することができる。

製法1の他の原料であるイソシアネート類(VI)は、公知の方法(例えば、Eur. J. Org. Chem., 3004-3014(2002)に記載の方法)により、 R^3-NH_2 (ここで、 R^3 は前記と同義を示す)で表されるアミンより合成することができ、また市販品を用いることもできる。

10 次に、本発明の不斉共役付加反応による不斉化合物(IV)の製造方法(以下、単に本発明の製造方法とも呼ぶ。)について説明する。

本発明の製造方法は、下記反応スキームに示される。



(式中、各記号は前記と同義を示す。)

15 すなわち、本発明の製造方法は、例えば、溶媒中または無溶媒において、不斉尿素化合物(I)の存在下、化合物(II)に求核試薬(III)を共役付加させ、不斉化合物(IV)を製造する方法である。

本発明の製造方法において製造される不斉化合物(IV)は光学活性であり、そ

の光学純度は特に限定はないが、HPLCキラル分析によって測定されるエナンチオマー過剰率として、通常50% e. e. 以上であり、好ましくは90% e. e. 以上である。

5 本発明の製造方法において共役付加とは、化合物 (II) において、EWGで表される電子吸引基に共役結合している二重結合の炭素のうち、EWGに結合していない炭素、つまりβ位の炭素に求核試薬 (III) が付加する反応をいう。

本発明の製造方法において試薬の添加の順序は特に限定はなく、不斉尿素化合物 (I)、化合物 (II) および求核試薬 (III) をそれぞれ同時または順次添加すればよい。

10 本発明の製造方法に使用される不斉尿素化合物 (I) の使用量は、化合物 (II) 1モルに対して触媒量でよく、例えば0.01モル～1.00モルが好ましく、0.05モル～0.20モルがより好ましい。不斉尿素化合物 (I) の使用量がこの範囲より少ないと反応が遅くなる傾向があり、この範囲を越えた場合、使用量に見合う効果が少なくなり、経済的に不利になる傾向がある。

15 本発明の製造方法に使用される求核試薬 (III) の使用量は、化合物 (II) 1モルに対して1モル～10モルが好ましく、1.2モル～3モルがより好ましい。求核試薬 (III) の使用量がこの範囲より少ないと反応が完結しにくくなる傾向があり、この範囲を越えても、使用量に見合う効果が少なくなり、経済的に不利になる傾向がある。

20 本発明の製造方法においては、溶媒中で行うことができるが、無溶媒で行うこともできる。無溶媒で行った場合は、溶媒が不要であるため経済的に有利であり、また容積効率も高くすることができるので、工業的に有利である。

本発明の製造方法に溶媒を使用する場合は、当該反応を阻害しないものであればよく、例えば塩化メチレン、クロロホルム、クロロベンゼン、 α , α , α -トリフルオロトルエン等のハロゲン系溶媒、メチル-tert-ブチルエーテル、
25 1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、酢酸tert-ブチル、トルエン、キシレン、アセトニトリル等を単独または混合して使用することができるが、収率および立体選択

性が良好なことからトルエンまたは塩化メチレンを使用するのが好ましい。

混合溶媒とする場合には、任意の割合で混合すればよい。

溶媒の使用量としては、化合物 (II) 1 k g に対して通常 1 L ~ 1 0 0 L であり、より好ましくは 1 0 L ~ 3 0 L である。

- 5 本発明の製造方法の反応温度は、通常は - 7 8 ° C ~ 1 0 0 ° C であるが、0 ° C ~ 4 0 ° C が好ましい。

反応時間は、用いられる試薬や反応温度にも依存するが、通常 0 . 1 時間 ~ 1 0 0 時間である。

- 10 本発明の製造方法で製造される不斉化合物 (IV) は、常法によって単離、精製することができる。例えば反応液を水に注いだ後、分液後、有機層を洗浄、減圧濃縮する、または反応液を濃縮することによって、不斉化合物 (IV) を単離することができる。単離後、例えばシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して精製することもできるが、これに限定されるものではない。

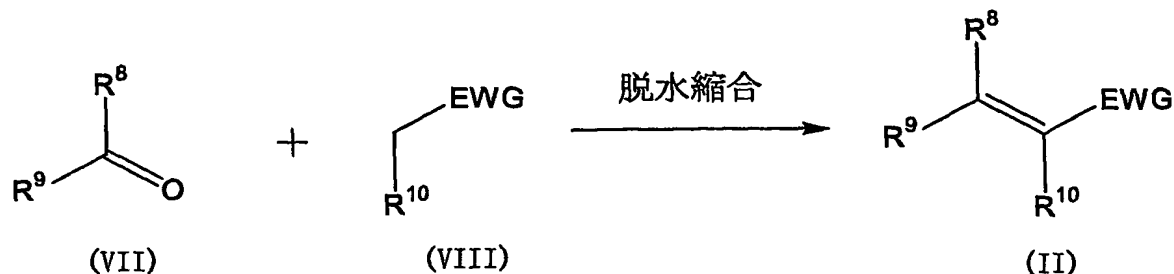
- 15 不斉化合物 (IV) を単離、精製する際に、不斉尿素化合物 (I) を容易に分離回収することができる。例えば、不斉尿素化合物 (I) には、塩基性のアミンが存在するため、抽出操作において、酸性水溶液 (例えば、塩酸、硝酸、硫酸等) で処理することによって、水層に塩として移行させることにより不斉化合物 (IV) と分離することができる。当該水溶液を中和した後、有機溶媒 (例えば、酢酸エチル、トルエン、クロロホルム、塩化メチレン等) で抽出することにより、
20 不斉尿素化合物 (I) を分離回収することができる。また、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにおいて分離回収してもよい。

- このようにして分離回収された不斉尿素化合物 (I) は、本発明の製造方法に再利用することができる。すなわち、本発明の不斉尿素化合物 (I) は非金属であるため、金属触媒等にみられる触媒活性の劣化が起こりにくく、回収すること
25 によって何回でも再利用することができ、経済的に有利である。

本発明の製造方法の原料である不斉尿素化合物 (I) は、例えば上記製法 1 により製造したものをを用いることができる。

本発明の製造方法の原料である化合物 (II) は、公知の方法例えば、下記一般

式 (VII) で表されるカルボニル化合物と下記一般式 (VIII) で表される活性メチレン化合物の脱水縮合によって製造することができる。



(式中、各記号は前記と同義を示す。)

- 5 このような脱水縮合反応として、アルドール縮合、Knoevenagel 反応、Perkin 反応等およびこれらの改変法が挙げられる。

また、化合物 (II) の好適な例である *trans*- β -ニトロスチレン等入手可能なものは、市販品を用いてもよい。

- 10 本発明の原料である求核試薬 (III) は、公知の方法例えば、Tetrahedron Letters, 39, 8013-8016(1998)、Bull. Chem. Soc. Jpn., 61, 4029-4035(1988) 等に記載の方法によって製造することができる。また、求核試薬 (III) の好適な例であるマロン酸ジエチル等の入手可能なものは、市販品を用いてもよい。

- 15 本発明の製造方法によって製造される不斉化合物 (IV) は、アミン類、アミノ酸、医薬、農薬、食品添加物等の有用な合成中間体である。例えば、化合物 (IV) の一例である (R)-3-(3-シクロペンチル-4-メトキシフェニル)-2-エトキシカルボニル-4-ニトロ酪酸エチルは、Journal of the American Chemical Society, 2002 年, 第 124 巻, 第 44 号, p. 13097-13105 記載の方法により、抗うつ薬である (R)-ロリプラムに誘導することができる。

20

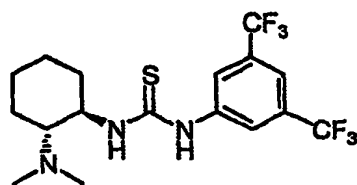
実施例

以下、本発明について、実施例を挙げてさらに具体的に説明する。本発明はこれらにより何ら限定されるものではない。

実施例 1 A

(R, R)-*trans*-1-[3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニ

ル] - 3 - [2 - (N, N-ジメチルアミノ) シクロヘキシル] チオ尿素



アルゴン雰囲気下、3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニルイソチオシアネート (605 mg, 2.23 mmol) の乾燥テトラヒドロフラン溶液 (1.0 ml) に (R, R) - *trans* - N, N-ジメチル-1, 2-ジアミノシクロヘキサン (317 mg, 2.23 mmol) を添加した。反応混合物を室温で3時間攪拌し、次いで混合物を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: クロロホルム/メタノール/トリエチルアミン = 100/5/1) にて精製し、表題化合物を白色アモルファスの固体 (597 mg, 収率65%) として得た。

$[\alpha]_D^{16} - 32.7$ (c 0.99, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.0 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.17 (s, 2H), 7.66 (s, 1H), 4.09 (br s, 1H), 2.54 (br s, 1H), 2.21 (s, 7H), 1.82 (br s, 1H), 1.74 (br s, 1H), 1.63 (br d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 1.31-1.01 (m, 4H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 178.6, 142.0, 130.8, 130.5, 130.3, 130.0, 126.5, 124.3, 122.2, 120.9, 120.0, 115.3, 65.0, 55.3, 45.7, 31.6, 24.6, 24.5, 21.0 ppm;

IR (CHCl_3) ν 3402, 3200, 2942, 2865, 1528, 1469, 1383, 1278 cm^{-1} ;

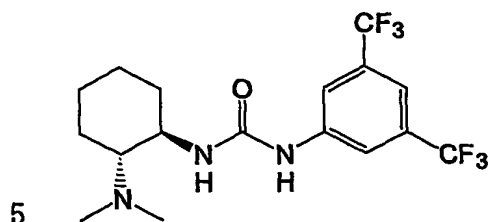
MS (FAB⁺) 414 (MH^+ , 100);

元素分析. 計算値 (for $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{F}_6\text{N}_3\text{S}$): C, 49.39; H, 5.12; N, 10.16; F, 27.57. 分析値: C, 49.36; H,

5. 28 ; N, 10. 11 ; F, 27. 71.

実施例 1 B

(R, R) - t r a n s - 1 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニ
ル] - 3 - [2 - (N, N - ジメチルアミノ) シクロヘキシル] 尿素



アルゴン雰囲気下、3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニルイソシアネ
ート (0. 26 ml, 1. 5 mmol) の乾燥ベンゼン溶液 (0. 60 ml) に
(R, R) - t r a n s - N, N - ジメチル - 1, 2 - ジアミノシクロヘキサン
(213 mg, 1. 5 mmol) を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、
10 次いで混合物を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ
フィー (CHCl₃/MeOH = 20/1 - 7/1) にて精製し、表題化合物を
白色アモルファスの固体として得た。

$[\alpha]_D^{25} -35.3$ (c 0. 93, CHCl₃) ;

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9. 39 (s, 1H), 8.
15 02 (s, 2H), 7. 51 (s, 1H), 6. 21 (d, J = 5. 5 Hz,
1H), 3. 35 (ddd, J = 15. 2, 10. 5, 4. 3 Hz,
1H), 2. 28 (dt, J = 3. 1, 10. 2 Hz, 1H), 2. 18
(br s, 1H), 2. 15 (s, 6H), 1. 85 - 1. 66 (m,
2H), 1. 63 - 1. 52 (m, 1H), 1. 31 - 0. 96 (m, 4
20 H) ppm ;

¹³C-NMR (126 MHz, DMSO-d₆) δ 154. 9, 142. 9,
131. 3, 131. 1, 130. 8, 130. 5, 126. 9, 124.
7, 122. 5, 120. 4, 117. 12, 117. 09, 113. 4,
113. 3, 65. 6, 50. 9, 39. 9, 33. 2, 24. 9, 24.
25 5, 21. 4 ppm ;

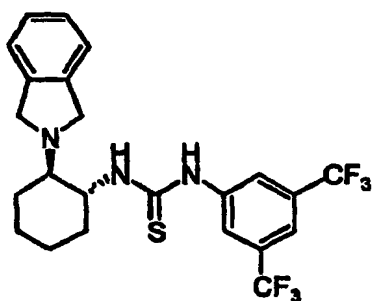
IR (CHCl₃) ν 3424, 3332, 2939, 2864, 2792, 1695, 1549, 1473 cm⁻¹;

MS (FAB⁺) 398 (MH⁺, 100);

元素分析. 計算値 (for C₁₇H₂₁F₆N₃O) : C, 51.38; H, 5.33; N, 10.57; F, 28.69. 分析値: C, 51.30; H, 5.22; N, 10.58; F, 28.46.

実施例 2

(R, R) - t r a n s - 1 - [3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] - 3 - [2 - (イソインドリン-2-イル) シクロヘキシル] チオ尿素



10

(R, R) - t r a n s - N , N - ジメチル - 1 , 2 - ジアミノシクロヘキサンの代わりに (R, R) - t r a n s - N - [2 - (イソインドリン-2-イル) シクロヘキシル] アミンを使用したこと以外は実施例 1 A と同様に行い、表題化合物を無色結晶 (収率 21%) として得た。融点 154 - 156 °C (n - ヘキサン / 酢酸エチル)。

15

$[\alpha]_D^{17} - 18.1$ (c 1.01, CHCl₃);

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.00 (s, 1H), 8.30 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.24 (dd, J = 3.4, 5.2 Hz, 2H), 7.18 (dd, J = 3.2, 5.3 Hz, 2H), 4.31 (brs, 1H), 4.04 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.99 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 2.87 (dt, J = 2.7, 9.8 Hz, 1H), 2.18 (brd, J = 8.2 Hz, 1H), 1.88 (brd, J = 11.6 Hz, 1H), 1.76 (brd, J = 7.9

20

H z, 1 H), 1.65 (m, 1 H), 1.44 (m, 1 H), 1.30 (m, 3 H) p p m ;

^{13}C -NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 184.1, 147.0, 144.9, 135.6, 135.3, 131.6, 129.5, 127.5, 127.3, 126.4, 120.8, 65.6, 60.5, 58.3, 29.0, 28.82, 28.77, 28.1 p p m ;

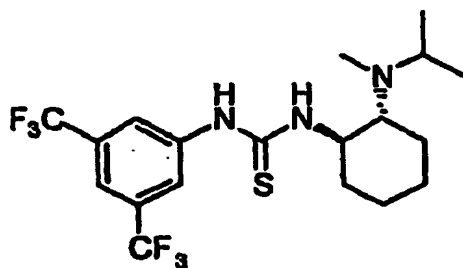
IR (CHCl₃) ν 3402, 2941, 2862, 1539, 1495, 1470, 1382, 1279, 1179, 1140 cm^{-1} ;

MS (FAB⁺) 488 (MH⁺, 100) ;

- 10 元素分析. 計算値 (for C₂₃H₂₃F₆N₃S) : C, 56.67 ; H, 4.76 ; N, 8.62 ; F, 23.38. 分析値: C, 56.66 ; H, 4.74 ; N, 8.46 ; F, 23.45.

実施例 3

- 15 (R, R) - t r a n s - 1 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] - 3 - [2 - (N - イソプロピル - N - メチルアミノ) シクロヘキシル] チオ尿素



- 20 (R, R) - t r a n s - N, N - ジメチル - 1, 2 - ジアミノシクロヘキサンの代わりに (R, R) - t r a n s - N - イソプロピル - N - メチル - 1, 2 - ジアミノシクロヘキサンを使用したこと以外は実施例 1 A と同様に行い、表題化合物を無色アモルファスの固体 (収率 64%) として得た。

$[\alpha]_D^{26} + 51.3$ (c 0.98, CHCl₃) ;

^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10.10 (s, 1 H), 8.21 (s, 2 H), 7.87 (s, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 4.08 (b r

s, 1H), 2.96–2.78 (m, 1H), 2.62 (br s, 1H), 2.37–2.07 (m, 4H), 1.82 (br d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 1.71 (br d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.61 (br d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 1.31–1.07 (m, 4H), 0.98 (d, $J = 6.1$ Hz, 6 H) ppm;

^{13}C -NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 179.2, 142.0, 130.7, 130.5, 130.2, 129.9, 126.6, 124.4, 122.2, 121.4, 120.1, 115.6, 63.6, 55.0, 31.8, 31.3, 25.6, 25.0, 24.5, 21.4, 20.1 ppm;

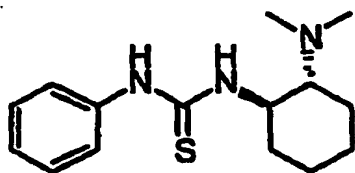
IR (CHCl₃) ν 3402, 2943, 2863, 1496, 1470, 1384, 1279, 1179, 1141 cm^{-1} ;

MS (FAB⁺) 442 (MH⁺, 100);

HRMS (FAB⁺) 計算値 (for [C₁₉H₂₆F₆N₃S]⁺) : 442.1752; 分析値: 442.1743.

実施例 4

(R, R) - trans - 1 - [2 - (N, N - ジメチルアミノ) シクロヘキシル] - 3 - フェニルチオ尿素



3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニルイソチオシアネートの代わりにフェニルイソチオシアネートを使用したこと以外は実施例 1 A と同様に行い、表題化合物を無色アモルファスの固体 (収率 95%) として得た。

$[\alpha]_D^{21} - 112$ (c 0.98, CHCl₃);

^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.38 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.30–7.14 (m, 4H), 6.79 (s, 1H), 3.86

(b r s, 1H), 2.73(b r s, 1H), 2.33(d t, $J=2.9$, 1
1.1Hz, 1H), 2.24(s, 6H), 1.93-1.75(m, 2H),
1.70(b r d, $J=13.7$ Hz, 1Hz), 1.42-1.28(m, 1
H), 1.28-1.11(m, 2H), 1.10-0.96(m, 1H) p p

5 m;

^{13}C -NMR (126MHz, DMSO- d_6) δ 179.1, 137.4,
128.9, 125.5, 124.3, 66.0, 55.4, 39.4,
32.4, 24.6, 24.2, 21.0 p p m;

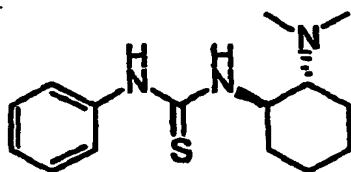
10 IR (CHCl₃) ν 3411, 2939, 2864, 2790, 1529,
1500 cm^{-1} ;

MS (FAB⁺) 278 (MH⁺, 100);

HRMS (FAB⁺) 計算値 (for [C₁₅H₂₄N₃S]⁺) : 278.16
91; 分析値: 278.1692.

実施例5

15 1-[(R, R)-2-(N, N-ジメチルアミノ)シクロヘキシル]-3-
(2-メトキシフェニル)チオ尿素



3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニルイソチオシアネートの代わりに
2-メトキシフェニルイソチオシアネートを使用したこと以外は実施例1Aと同
20 様に行い、表題化合物を無色アモルファスの固体 (収率100%) として得た。

$[\alpha]_D^{19} -116$ (c 1.10, CHCl₃);

^1H -NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ 8.19(s, 1H), 7.4
1(d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.15-6.92(m, 2H), 6.89-
6.69(m, 2H), 3.79(b r s, 1H), 3.67(s, 3H), 2.6

0 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 2.35–2.22 (m, 1H), 2.09 (s, 6H), 1.83–1.60 (m, 2H), 1.54 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 1.20 (q, $J = 13.0$ Hz, 1H), 1.15–0.97 (m, 2H), 0.96–0.81 (m, 1H) ppm;

5 ^{13}C -NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 179.5, 151.5, 126.3, 125.0, 124.1, 120.2, 111.1, 66.3, 55.9, 55.3, 39.5, 32.3, 24.8, 24.3, 21.2 ppm;

IR (CHCl₃) ν 3406, 2939, 2863, 1600, 151

10 2 cm^{-1} ;

MS (FAB⁺) 308 (MH⁺, 100);

HRMS (FAB⁺) 計算値 (for [C₁₆H₂₆N₃OS]⁺) : 308.1757; 分析値: 308.1790

比較例 1

15 (R, R) - trans - N - [2 - (N', N' - ジメチルアミノ) ヘキシル] アセトアミド

3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニルイソチオシアネートの代わりに無水酢酸を使用したこと以外は実施例 1 A と同様に行い、表題化合物を無色アモルファスの固体 (収率 87%) として得た。

20 比較例 2

1 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] - 3 - シクロヘキシルチオ尿素

(R, R) - trans - N, N - ジメチル - 1, 2 - ジアミノシクロヘキサンの代わりにシクロヘキシルアミンを使用したこと以外は実施例 1 A と同様に行い、表題化合物を無色結晶 (収率 88%) として得た。

実施例 6 A

(S) - 2 - エトキシカルボニル - 4 - ニトロ - 3 - フェニル酪酸エチル

アルゴン雰囲気下、trans - β - ニトロスチレン (29.8 mg, 0.

20 mmol) とマロン酸ジエチル (0.061 ml, 0.40 mmol) の
 トルエン溶液 (0.40 ml) に、不斉触媒として実施例 1A で得られた (R,
 R) - trans-1- [3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] -3
 - [2- (N, N-ジメチルアミノ) シクロヘキシル] チオ尿素 (8.2 mg,
 5 0.02 mmol) を室温にて添加した。24 時間後、反応混合物を減圧下濃縮
 した。残渣を分取用 TLC (溶出溶媒: n-ヘキサン/ジエチルエーテル) で精
 製し、表題化合物を無色針状晶 (53.3 mg, 収率 86%) として得た。収
 率と光学純度を表 1~3 に示す。融点 45-47°C (n-ヘキサン/ジエチルエ
 ーテル)

10 HPLC 分析条件:

カラム: キラルセル AD (ダイセル化学社製), 移動相: n-ヘキサン/エタ
 ノール=90/10, 流速: 1.0 ml/分, 検出: $\lambda=254\text{ nm}$, 保持時
 間: (S) 異性体 (主ピーク); 11.1 分, (R) 異性体; 13.9 分.

$[\alpha]_D^{30} -6.00$ (c 1.00, CHCl_3);

15 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.42-7.10 (m, 5
 H), 4.93 (dd, $J=4.6, 13.1\text{ Hz}$, 1H), 4.86 (dd,
 $J=9.2, 13.1\text{ Hz}$, 1H), 4.33-4.15 (m, 3H), 4.
 00 (q, $J=7.2\text{ Hz}$, 2H), 3.82 (d, $J=9.5\text{ Hz}$, 1H),
 1.25 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 3H), 1.03 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 3
 20 H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 167.4, 166.7,
 136.2, 128.8, 128.2, 127.9, 77.6, 62.0,
 61.8, 54.9, 42.9, 13.9, 13.6 ppm;

IR (CHCl_3) ν 2989, 2938, 1731, 1557 cm^{-1} ;

25 MS (FAB^+) 310 (MH^+ , 100);

元素分析. 計算値 (for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_6$): C, 58.24; H, 6.
 19; N, 4.53. 分析値: C, 58.43; H, 6.20; N, 4.
 56.

実施例 6 B

(S) - 2 - エトキシカルボニル - 4 - ニトロ - 3 - フェニル 酪酸 エチル

- アルゴン雰囲気下、trans- β -ニトロステレン (29.8 mg, 0.20 mmol) とマロン酸ジエチル (0.061 ml, 0.40 mmol) の
5 トルエン溶液 (0.40 ml) に、不斉触媒として実施例 1 B で得られた (R, R) - trans-1 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] - 3 - [2 - (N, N - ジメチルアミノ) シクロヘキシル] 尿素 (7.9 mg, 0.02 mmol) を室温にて添加した。24 時間後、反応混合物を減圧下濃縮し、
10 残渣を分取用 TLC (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル = 5/1) にて精製し、
表題化合物を無色針状結晶 (53.8 mg, 87%, 91% ee) として得た。収率と光学純度を表 1 に示す。

実施例 7

(S) - 2 - エトキシカルボニル - 4 - ニトロ - 3 - フェニル 酪酸 エチル

- マロン酸ジエチルを 0.20 mmol 用いたこと以外は、実施例 6 A と同様に
15 行い、表題化合物を得た。収率と光学純度を表 1 に示す。

実施例 8

(S) - 2 - エトキシカルボニル - 4 - ニトロ - 3 - フェニル 酪酸 エチル

溶媒として、トルエンの代わりに塩化メチレンを用いたこと以外は、実施例 7
と同様に行い、表題化合物を得た。収率と光学純度を表 1 に示す。

20 実施例 9

(S) - 2 - エトキシカルボニル - 4 - ニトロ - 3 - フェニル 酪酸 エチル

溶媒として、トルエンの代わりにアセトニトリルを用いたこと以外は、実施例
7 と同様に行い、表題化合物を得た。収率と光学純度を表 1 に示す。

実施例 10

- 25 (S) - 2 - エトキシカルボニル - 4 - ニトロ - 3 - フェニル 酪酸 エチル

溶媒として、トルエンの代わりにテトラヒドロフランを用いたこと以外は、実
施例 7 と同様に行い、表題化合物を得た。収率と光学純度を表 1 に示す。

表 1

実施例	溶媒	求核試薬 当量	収率 (%)	光学純度 (% e e)
6 A	トルエン	2	8 6	9 3
6 B	トルエン	2	8 7	9 1
7	トルエン	1	6 0	9 2
8	塩化メチレン	1	5 3	9 0
9	アセトニトリル	1	4 7	7 5
1 0	テトラヒドロフラン	1	2 9	8 8

求核試薬は、2当量用いると収率が向上することが分かる。また、トルエン、塩化メチレンを用いた場合、アセトニトリルやテトラヒドロフランを用いた場合より、収率、選択性ともに良好であった。

5 実施例 1 1

(S) - 2 - エトキシカルボニル - 4 - ニトロ - 3 - フェニル 酪酸 エチル

反応時間を 48 時間とし、不斉触媒として、実施例 2 で得られた (R, R) - *trans* - 1 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] - 3 - [2 - (イソインドリン - 2 - イル) シクロヘキシル] チオ尿素を用いたこと以外は、

10 実施例 6 A と同様に行い、表題化合物を得た。収率と光学純度を表 2 に示す。

実施例 1 2

(S) - 2 - エトキシカルボニル - 4 - ニトロ - 3 - フェニル 酪酸 エチル

反応時間を 48 時間とし、不斉触媒として、実施例 3 で得られた (R, R) - *trans* - 1 - [3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] - 3 - [2 - (N - イソプロピル - N - メチルアミノ) シクロヘキシル] チオ尿素を用いたこと以外は、実施例 6 A と同様に行い、表題化合物を得た。収率と光学純度を表 2 に示す。

実施例 1 3

(S) - 2 - エトキシカルボニル - 4 - ニトロ - 3 - フェニル 酪酸 エチル

20 反応時間を 48 時間とし、不斉触媒として、実施例 4 で得られた (R, R) -

t r a n s - 1 - [2 - (N , N - ジメチルアミノ) シクロヘキシル] - 3 - フェニルチオ尿素を用いたこと以外は、実施例 6 A と同様に行い、表題化合物を得た。収率と光学純度を表 2 に示す。

実施例 1 4

- 5 (S) - 2 - エトキシカルボニル - 4 - ニトロ - 3 - フェニル酪酸エチル

反応時間を 4 8 時間とし、不斉触媒として、実施例 5 で得られた 1 - [(R , R) - 2 - (N , N - ジメチルアミノ) シクロヘキシル] - 3 - (2 - メトキシフェニル) チオ尿素を用いたこと以外は、実施例 6 A と同様に行い、表題化合物を得た。収率と光学純度を表 2 に示す。

10 比較例 3

- (S) - 2 - エトキシカルボニル - 4 - ニトロ - 3 - フェニル酪酸エチル

不斉触媒の代わりにトリエチルアミンを用いたこと以外は、実施例 6 A と同様に行い、表題化合物を得た。収率を表 2 に示す。

比較例 4

- 15 (S) - 2 - エトキシカルボニル - 4 - ニトロ - 3 - フェニル酪酸エチル

不斉触媒として比較例 1 で得られた (R , R) - t r a n s - N - [2 - (N ' , N ' - ジメチルアミノ) ヘキシル] アセトアミドを用いたこと以外は、実施例 6 A と同様に行い、表題化合物を得た。収率と光学純度を表 2 に示す。

比較例 5

- 20 (S) - 2 - エトキシカルボニル - 4 - ニトロ - 3 - フェニル酪酸エチル

不斉触媒の代わりに比較例 2 で得られた 1 - [3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) フェニル] - 3 - シクロヘキシルチオ尿素と 0 . 1 当量のトリエチルアミンを用いたこと以外は、実施例 6 A と同様に行い、表題化合物を得た。収率を表 2 に示す。

表 2

実施例	不斉触媒	反応時間 (時間)	収率 (%)	光学純度 (% e e)
6 A	実施例 1 A	2 4	8 6	9 3
1 1	実施例 2	4 8	2 9	9 1
1 2	実施例 3	4 8	7 6	8 7
1 3	実施例 4	4 8	5 8	8 0
1 4	実施例 5	4 8	4 0	5 2
比較例 3	T E A	2 4	1 7	—
比較例 4	比較例 1	2 4	1 4	3 5
比較例 5	比較例 2+T E A	2 4	5 7	—

不斉尿素化合物 (I) の R^1 および R^2 に嵩高い置換基を導入すると収率が低下する傾向がある。また、 R^3 が置換フェニルである場合、電子供与性のメトキシが置換したものをを用いた場合、収率、立体選択性が低下する傾向があった。

- 5 アミン部位またはチオ尿素部位のみを持つ触媒では、収率が大幅に低下し、アミン部位またはチオ尿素部位のみを持つ触媒を同時に添加すると、収率は改善するが、実施例 6 A または実施例 6 B には及ばなかった。

実施例 1 5

- 10 (S) - 3 - (2, 6 - ジメトキシフェニル) - 2 - エトキシカルボニル - 4 - ニトロ酪酸エチル

反応時間を 7 2 時間とし、trans- β -ニトロスチレンの代わりに trans-2, 6 - ジメトキシ- β -ニトロスチレンを用いたこと以外は、実施例 6 A と同様に行い、表題化合物を無色油状物として得た。収率と光学純度を表 3 に示す。

- 15 HPLC 分析条件：

カラム：キラルセル AD (ダイセル化学社製)，移動相：n-ヘキサン／2-プロパノール=9 5／5，流速：1. 0 ml／分，検出： λ =2 5 4 nm，保持時間：(S) 異性体 (主ピーク)；1 2. 8 分，(R) 異性体；1 5. 7

分.

$[\alpha]_D^{24} -11.4$ (c 1.03, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) δ 7.18 (t, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 6.52 (d, $J=8.2\text{ Hz}$, 2H), 5.08–4.99 (m, 1H), 4.93 (dd, $J=12.1, 9.0\text{ Hz}$, 1H), 4.85 (dd, $J=12.1, 4.7\text{ Hz}$, 1H), 4.32–4.15 (m, 3H), 3.92–3.80 (m, 2H), 3.82 (s, 6H), 1.29 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 3H), 0.95 (t, $J=7.0\text{ Hz}$, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (126MHz, DMSO-d_6) δ 168.4, 167.3, 158.9, 129.6, 112.5, 104.3, 76.6, 61.8, 61.2, 52.8, 52.5, 33.2, 13.9, 13.5 ppm;
IR (CHCl_3) ν 3030, 2985, 2842, 1730, 1555 cm^{-1} ;

MS (EI^+) 369 (M^+), 249 (MH^+ , 100);

15 元素分析. 計算値 (for $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_8$): C, 55.28; H, 6.28; N, 3.79. 分析値: C, 55.31; H, 6.13; N, 3.55.

実施例 16

20 (S)–2–エトキシカルボニル–3–(1–フルオロフェニル)–4–ニトロ酪酸エチル

反応時間を12時間とし、trans– β –ニトロスチレンの代わりにtrans–4–フルオロ– β –ニトロスチレンを用いたこと以外は、実施例6Aと同様に行い、表題化合物を無色油状物として得た。収率と光学純度を表3に示す。

HPLC分析条件:

25 カラム: キラルセル AD (ダイセル化学社製), 移動相: n–ヘキサン/エタノール=90/10, 流速: 1.0 ml/分, 検出: $\lambda=254\text{ nm}$, 保持時間: (S) 異性体 (主ピーク); 16.3 分, (R) 異性体; 23.9 分.

$[\alpha]_D^{28} -7.20$ (c 1.00, CHCl_3);

^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.28–7.18 (m, 2 H), 7.05–6.96 (m, 2 H), 4.91 (dd, $J=13.1, 4.6$ Hz, 1 H), 4.83 (dd, $J=13.1, 9.5$ Hz, 1 H), 4.30–4.15 (m, 3 H), 4.03 (q, $J=7.0$ Hz, 2 H), 3.78 (d, $J=9.2$ Hz, 1 H), 1.27 (t, $J=7.2$ Hz, 3 H), 1.08 (t, $J=7.0$ Hz, 3 H) ppm;

^{13}C -NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 167.4, 166.8, 163.6, 161.6, 132.02, 131.99, 129.9, 129.8, 116.0, 115.9, 77.6, 62.2, 61.9, 54.9, 42.2, 13.9, 13.7 ppm;

IR (CHCl₃) ν 3031, 2987, 1733, 1558 cm⁻¹;

MS (EI⁺) 327 (M⁺), 207 (100);

元素分析. 計算値 (for C₁₆H₁₈FNO₆) : C, 55.04; H, 5.54; N, 4.28; F, 5.80. 分析値 : C, 55.24; H, 5.46; N, 4.15; F, 5.67.

実施例 17

2-エトキシカルボニル-3-(1-ナフチル)-4-ニトロ酪酸エチル

trans- β -ニトロスチレンの代わりに trans-1-(2-ニトロビニル)ナフタレンを用いたこと以外は、実施例 6A と同様に行い、表題化合物を無色油状物として得た。収率と光学純度を表 3 に示す。なお、得られた化合物の絶対配置は、未同定である。

HPLC 分析条件:

カラム: キラルセル OD (ダイセル化学社製), 移動相: n-ヘキサン/2-プロパノール=90/10, 流速: 1.0 ml/分, 検出: $\lambda=254$ nm, 保持時間: 異性体 (主ピーク); 14.6 分, 異性体; 16.7 分.

$[\alpha]_D^{32} +1.60$ (c 1.14, CHCl₃);

^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.19 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H), 7.87 (d, $J=7.9$ Hz, 1 H), 7.79 (d, $J=7.3$

H z, 1 H), 7.65–7.56 (m, 1 H), 7.52 (t, $J=7.5$ Hz, 1 H), 7.47–7.34 (m, 2 H), 5.29–5.18 (m, 1 H), 5.18–5.10 (m, 1 H), 5.06 (dd, $J=4.7, 13.3$ Hz, 1 H), 4.28–4.12 (m, 2 H), 4.07 (d, $J=8.6$ Hz, 1 H), 4.01–3.88 (m, 2 H), 1.23 (t, $J=7.2$ Hz, 3 H), 0.93 (t, $J=7.0$ Hz, 3 H) ppm;

^{13}C -NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 167.7, 167.0, 134.1, 132.4, 131.1, 129.2, 128.9, 127.0, 126.1, 125.1, 124.3, 122.4, 77.0, 62.0, 61.9, 54.7, 36.7, 13.8, 13.5 ppm;

IR (CHCl₃) ν 3025, 2987, 1732, 1557 cm⁻¹;

MS (EI⁺) 359 (M⁺), 152 (100);

元素分析. 計算値 (for C₁₉H₂₁NO₆): C, 63.50; H, 5.89; N, 3.90. 分析値: C, 63.58; H, 5.96; N, 3.76.

実施例 18

2-エトキシカルボニル-4-ニトロ-3-(2-チエニル) 酪酸エチル

反応時間を48時間とし、trans- β -ニトロスチレンの代わりに trans-2-(2-ニトロビニル) チオフェンを用いたこと以外は、実施例6Aと同様に行い、表題化合物を無色油状物として得た。収率と光学純度を表3に示す。なお、得られた化合物の絶対配置は、未同定である。

HPLC分析条件:

カラム: キラルセル AD (ダイセル化学社製), 移動相: n-ヘキサン/2-プロパノール=90/10, 流速: 1.0 ml/分, 検出: $\lambda=254$ nm, 保持時間: 異性体 (主ピーク); 12.0 分, 異性体; 21.9 分。

$[\alpha]_D^{32} +4.28$ (c 0.90, CHCl₃);

^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.22 (d, $J=4.9$ Hz, 1 H), 7.01–6.85 (m, 2 H), 5.01–4.81 (m, 2 H),

4. 62-4. 47 (m, 1H), 4. 30-4. 16 (m, 2H), 4. 12 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3. 87 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 1. 27 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1. 15 (t, $J=7.2$ Hz, 3H) ppm;

5 ^{13}C -NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 167. 3, 166. 8, 138. 6, 127. 0, 126. 8, 125. 6, 78. 0, 62. 2, 62. 1, 55. 5, 38. 3, 13. 9, 13. 7 ppm;

IR (CHCl₃) ν 3031, 2988, 1733, 1558 cm⁻¹;

MS (EI⁺) 315 (M⁺), 195 (100);

10 元素分析. 計算値 (for C₁₃H₁₇NO₆S): C, 49. 51; H, 5. 43; N, 4. 44. 分析値: C, 49. 67; H, 5. 43; N, 4. 23.

実施例 19

(S)-2-エトキシカルボニル-3-(ニトロメチル)オクタン酸エチル

15 反応時間を48時間とし、trans- β -ニトロステレンの代わりにtrans-1-ニトロ-1-ヘプテンを用いたこと以外は、実施例6Aと同様に行い、表題化合物を無色油状物として得た。収率と光学純度を表3に示す。

HPLC分析条件:

カラム: キラルセル OD (ダイセル化学社製), 移動相: n-ヘキサン/2-

20 プロパノール=98/2, 流速: 0. 5 ml/分, 検出: $\lambda=210$ nm, 保持時間: (S) 異性体 (主ピーク); 12. 7 分, (R) 異性体; 16. 3 分.

$[\alpha]_D^{30} -4. 87$ (c 1. 00, CHCl₃);

25 ^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 4. 71 (dd, $J=13. 4$, 4. 9 Hz, 1H), 4. 54 (dd, $J=13. 3$, 6. 9 Hz, 1H), 4. 30-4. 10 (m, 4H), 3. 63 (d, $J=5. 8$ Hz, 1H), 3. 02-2. 76 (m, 1H), 1. 51-1. 42 (m, 2H), 1. 53-1. 19 (m, 12H), 0. 88 (t, $J=6. 9$ Hz, 3H) ppm;

^{13}C -NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 168.1, 167.9, 76.7, 61.9, 61.7, 52.6, 36.9, 31.4, 29.9, 26.2, 22.3, 14.0, 13.9, 13.8 ppm;
 IR (CHCl₃) ν 3030, 2960, 2932, 2865, 1730, 1553 cm^{-1} ;
 MS (FAB⁺) 304 (MH⁺, 100);
 HRMS (FAB⁺) 計算値 (for [C₁₄H₂₆NO₆]⁺) : 304.1760; 分析値: 304.1762.

実施例 20

10 (S)-2-エトキシカルボニル-5-メチル-3-(ニトロメチル)ヘキサン酸エチル

反応時間を48時間とし、trans- β -ニトロスチレンの代わりにtrans-4-メチル-1-ニトロ-1-ペンテンを用いたこと以外は、実施例6Aと同様に行い、表題化合物を無色油状物として得た。収率と光学純度を表3に示す。

15 HPLC分析条件:

カラム: キラルセル OD (ダイセル化学社製), 移動相: n-ヘキサン/2-プロパノール=98/2, 流速: 0.5 ml/分, 検出: λ =210 nm, 保持時間: (R) 異性体; 12.1 分, (S) 異性体 (主ピーク); 16.2 分。

$[\alpha]_D^{24}$ -6.92 (c1.04, CHCl₃);

^1H -NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 4.71 (dd, J=13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.53 (dd, J=13.3, 6.6 Hz, 1H), 4.31-4.14 (m, 4H), 3.62 (d, J=5.5 Hz, 1H), 3.07-2.82 (m, 1H), 1.73-1.57 (m, 1H), 1.36-1.25 (m, 8H), 0.95-0.89 (m, 6H) ppm;

^{13}C -NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 168.0, 167.9, 76.8, 61.8, 61.7, 52.6, 38.9, 34.8, 25.

0, 22.3, 22.1, 13.93, 13.90 ppm;

IR (CHCl₃) ν 3030, 2962, 2873, 1730, 1553 cm⁻¹;

MS (EI⁺) 290 (MH⁺), 160 (100);

- 5 元素分析. 計算値 (for C₁₃H₂₃NO₆) : C, 53.97; H, 8.01; N, 4.84. 分析値: C, 54.20; H, 7.95; N, 4.85.

表 3

実施例	化合物 (II)				反応時間 (時間)	収率 (%)	光学純度 (% ee)
	EWG	R ⁸	R ¹⁰	R ⁹			
6 A	NO ₂	H	H	Ph	24	86	93
15	NO ₂	H	H	2,6-(OMe) ₂ Ph	72	87	93
16	NO ₂	H	H	4-F-Ph	12	87	92
17	NO ₂	H	H	1-ナフチル	24	95	92 ¹⁾
18	NO ₂	H	H	2-チエニル	48	74	90 ¹⁾
19	NO ₂	H	H	n-ペンチル	48	78	81
20	NO ₂	H	H	イソブチル	48	88	81

1) 絶対配置: 未決定

実施例 21

2-メトキシカルボニル-2-メチル-4-ニトロ-3-フェニル酪酸メチル

- 10 反応時間を36時間とし、マロン酸ジエチルの代わりにメチルマロン酸ジメチルを用いたこと以外は、実施例6Aと同様に行い、表題化合物を無色結晶 (収率82%、光学純度93% ee) として得た。融点130-132°C (n-ヘキサン/酢酸エチル)。なお、得られた化合物の絶対配置は、未同定である。

HPLC分析条件:

- 15 カラム: キラルセル OD (ダイセル化学社製), 移動相: n-ヘキサン/2-プロパノール=90/10, 流速: 1.0 ml/分, 検出: λ =254 nm,

保持時間： (R) 異性体；8.9 分， (S) 異性体（主ピーク）；13.9 分。

$[\alpha]_D^{25} +32.3$ (c 1.06, CHCl_3) ;

$^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) δ 7.39–7.23 (m, 3 H), 7.21–7.09 (m, 2H), 5.12–4.95 (m, 2H), 4.18 (dd, $J=9.9, 4.4$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 1.35 (s, 3H) ppm ;

$^{13}\text{C-NMR}$ (126MHz, DMSO-d_6) δ 171.4, 170.8, 135.0, 129.0, 128.8, 128.5, 77.5, 56.7, 53.0, 52.8, 48.3, 20.2 ppm ;

IR (CHCl_3) ν 3032, 2955, 1735, 1557 cm^{-1} ;

MS (EI^+) 295 (M^+), 189 (100) ;

MS (FAB^+) 310 (MH^+ , 100) ;

元素分析. 計算値 (for $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_6$) : C, 56.94 ; H, 5.80 ; N, 4.74. 分析値 : C, 56.92 ; H, 5.82 ; N, 4.64.

実施例 22

(S) - 2-エトキシカルボニル-4-ニトロ-3-フェニル酪酸エチル (無溶媒系)

20 アルゴン雰囲気下、trans- β -ニトロスチレン (149mg, 1.0mmol) とマロン酸ジエチル (0.304ml, 2.0mmol) の混合物に、不斉触媒として実施例 1A で得られた (R, R) - trans-1-[3, 5-ビス (トリフルオロメチル) フェニル] - 3-[2-(N, N-ジメチルアミノ) シクロヘキシル] チオ尿素 (20.7mg, 0.05mmol) を室温にて
25 添加した。12 時間後、反応混合物を分取用 TLC (溶出溶媒 : n-ヘキサン/ジエチルエーテル) で精製し、表題化合物を無色針状晶 (257mg, 収率 83%、光学純度 88%) として得た。

実施例 23

(R) - 2 - メトキシ - 2 - メトキシカルボニル - 4 - ニトロ - 3 - フェニル酪酸メチル

マロン酸ジエチルの代わりにメトキシマロン酸ジメチルを用いたこと以外は、実施例 6 A と同様に行い、表題化合物を無色油状物として得た。収率と光学純度を表 4 に示す。

HPLC 分析条件：

カラム：キラルセル OD（ダイセル化学社製），移動相：n-ヘキサン／2-プロパノール = 90／10，流速：0.5 ml／分，検出： $\lambda = 210 \text{ nm}$ ，保持時間：（R）異性体（主ピーク）；16.3 分，（S）異性体；21.0 分。

$[\alpha]_D^{28} -4.69$ (c 1.13, CHCl_3)；

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.35–7.18 (m, 5 H), 5.24 (dd, $J = 13.7, 3.4 \text{ Hz}$, 2H), 4.84 (dd, $J = 10.1, 13.7 \text{ Hz}$, 1H), 4.28 (dd, $J = 9.9, 3.5 \text{ Hz}$, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.46 (s, 3H) ppm；

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, DMSO-d_6) δ 168.0, 167.4, 135.1, 129.4, 128.5, 128.4, 86.0, 76.8, 56.0, 52.9, 52.2, 48.8 ppm；

IR (CHCl_3) ν 3032, 2954, 1742, 1556 cm^{-1} ；

MS (FAB^+) 311 (MH^+), 104 (100)；

元素分析. 計算値 (for $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_7$) : C, 54.02；H, 5.50；N, 4.50. 分析値：C, 54.18；H, 5.49；N, 4.43.

実施例 24

(R) - 2 - tert-ブトキシカルボニルアミノ - 2 - メトキシカルボニル - 4 - ニトロ - 3 - フェニル酪酸メチル

マロン酸ジエチルの代わりに tert-ブトキシカルボニルアミノマロン酸ジ

メチルを用いたこと以外は、実施例 6 A と同様に行い、表題化合物を無色油状物として得た。収率と光学純度を表 4 に示す。

HPLC 分析条件：

カラム：キラルセル AD（ダイセル化学社製），移動相：n-ヘキサン／2-

5 プロパノール＝90／10，流速：1.0 ml／分，検出： $\lambda=210\text{ nm}$ ，
保持時間：（R）異性体（主ピーク）；11.5 分，（S）異性体；17.5 分。

$[\alpha]_D^{24} + 27.1$ (c 0.94, CHCl_3)；

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.36–7.17 (m, 5
10 H), 5.94 (s, 1H), 5.50 (dd, $J=13.1, 2.4\text{ Hz}$, 1H), 4.72 t, $J=12.5\text{ Hz}$, 1H), 4.62 (dd, $J=11.9, 2.8\text{ Hz}$, 1H), 4.34–4.21 (m, 2H), 4.19–4.09 (m, 1H), 4.05–3.95 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.29 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 3H), 1.19
15 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 3H) ppm；

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, DMSO-d_6) δ 166.4, 166.3, 154.8, 134.1, 129.0, 128.7, 128.7, 81.2, 77.0, 67.5, 63.4, 62.7, 48.2, 28.1, 13.8, 13.7 ppm；

20 IR (CHCl_3) ν 3396, 3027, 2985, 1743, 1715, 1555, 1485 cm^{-1} ；

MS (FAB⁺) 425 (MH^+), 325 (100)；

HRMS (FAB⁺) 計算値 (for $[\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_8]^+$) : 424.1846；分析値：425.1932.

25 実施例 25

(R) - 2-クロロ-2-メトキシカルボニル-4-ニトロ-3-フェニル酪酸
メチル

マロン酸ジエチルの代わりにクロロマロン酸ジメチルを用いたこと以外は、実

施例 6 A と同様に行い、表題化合物を無色針状晶として得た。収率と光学純度を表 4 に示す。融点 $175-177^{\circ}\text{C}$ (n -ヘキサン/酢酸エチル)。

HPLC 分析条件:

カラム: キラルセル OD (ダイセル化学社製), 移動相: n -ヘキサン/2-

5 プロパノール = 90/10, 流速: 0.5 ml/分, 検出: $\lambda = 210\text{ nm}$, 保持時間: (R) 異性体 (主ピーク); 18.6 分, (S) 異性体; 23.3 分.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} -6.16$ (c 0.85, CHCl_3);

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.42-7.25 (m, 3H),
10 5.21 (dd, $J = 13.4, 3.3\text{ Hz}$, 1H), 5.00 (dd, $J = 13.4, 10.4\text{ Hz}$, 1H), 4.63 (dd, $J = 10.5, 3.2\text{ Hz}$, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.59 (s, 3H) ppm;

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 165.7, 164.5,
15 133.3, 129.4, 129.0, 128.6, 76.6, 72.3, 54.6, 54.3, 48.2 ppm;

IR (CHCl_3) ν 3029, 2957, 1750, 1560 cm^{-1} ;

MS (FAB^+) 316 (MH^+), 154 (100);

元素分析. 計算値 (for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{ClNO}_6$): C, 49.46; H,
20 4.47; N, 4.44. 分析値: C, 49.46; H, 4.44; N, 4.41.

実施例 26

2-(2'-ニトロ-1'-フェニルエチル)-1-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸メチル

25 マロン酸ジエチルの代わりに 1-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-2-カルボン酸メチルを用いたこと以外は、実施例 6 A と同様に行い、表題化合物のジアステレオマー混合物を得た (90% d. e., 主ジアステレオマーの光学純度: 90% e. e., 収率 97%)。得られたジアステレオマー混

化合物をさらにn-ヘキサン/酢酸エチルから再結晶することにより、表題化合物の主ジアステレオマーを無色板状晶として得た。収率と光学純度を表4に示す。融点 101-103℃ (n-ヘキサン/酢酸エチル)。なお、得られた化合物の絶対配置は、未同定である。

5 HPLC分析条件:

カラム: キラルセル OD (ダイセル化学社製), 移動相: n-ヘキサン/2-プロパノール=90/10, 流速: 0.5 ml/分, 検出: $\lambda = 254 \text{ nm}$, 保持時間: 異性体 (主ピーク); 27.9 分, 異性体; 46.7 分.

$[\alpha]_D^{20} + 51.0$ (c 0.75, CHCl_3);

10 $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (d, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.50 (t, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 1H), 7.41-7.23 (m, 6H), 7.19 (d, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1H), 5.15 (dd, $J = 13.5$, 3.5 Hz, 1H), 5.05 (dd, $J = 13.5$, 10.5 Hz, 1H), 4.20 (dd, $J = 10.5$, 3.5 Hz, 1H),
15 3.65 (s, 3H), 3.05-2.89 (m, 2H), 2.47-2.39 (m, 1H), 2.10-1.98 (m, 1H) ppm;

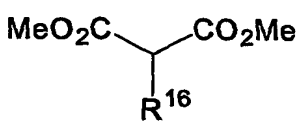
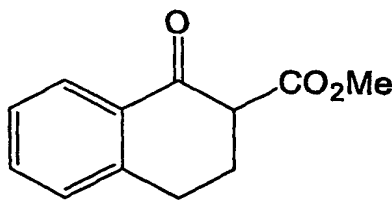
$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, DMSO-d_6) δ 194.3, 170.3, 142.5, 135.9, 134.1, 131.6, 129.9, 128.8, 128.7, 128.5, 128.3, 127.1, 77.8, 59.7, 52.7, 47.1, 30.7, 25.5 ppm;

IR (CHCl_3) ν 3031, 2954, 1736, 1687, 1601 cm^{-1} ;

MS (FAB^+) 354 (MH^+), 189 (100);

元素分析. 計算値 (for $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{ClNO}_5$): C, 67.98; H, 5.42; N, 3.96. 分析値: C, 67.79; H, 5.43; N, 3.95.

表 4

実施例	求核試薬 (III)		収率 (%)	光学純度 (% e e)
		R ¹⁶		
2 3		OMe	8 9	9 4
2 4		NHCO ₂ t-Bu	8 1	8 2
2 5		C 1	1 0 0	9 9 ¹⁾
2 6			9 7 ²⁾	9 0 ^{3) 4)}

1) 再結晶後

2) ジアステレオマー混合物 (9 0 % d. e.)

3) 主ジアステレオマー

4) 絶対対置 : 未決定

産業上の利用可能性

5 本発明によれば、高収率かつ高立体選択性の不斉共役付加反応を可能とする非金属不斉触媒である新規な不斉尿素化合物 (I) が提供され、さらにこれを不斉共役付加反応に用いることにより、不斉化合物 [不斉化合物 (IV)] の有利な製造方法が提供される。

10 また、本発明の不斉尿素化合物 (I) は非金属であるため、金属廃液の処理等をする必要がなく、環境に優しい触媒である。さらに非金属であるため、回収再利用も容易に行うことができる。

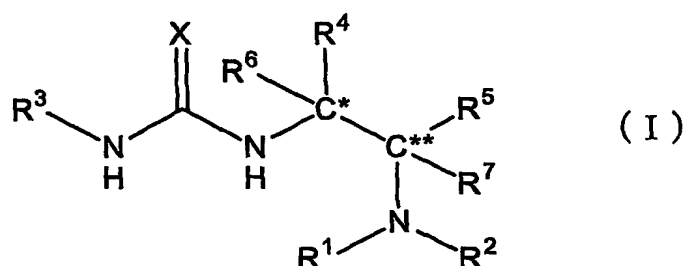
また本発明の製造方法は、三級炭素等の嵩高い求核試薬にも適用可能であるため、応用範囲が広い。

さらには、反応条件が緩和であり、また、無溶媒においても実施可能であるため、実用性の高い方法である。

本出願は、日本で出願された特願２００３－１８９０９６および特願２００３－４２１６８８を基礎としており、その内容は本明細書にすべて包含されるものである。

請求の範囲

1. 一般式 (I) ;



- [式中、Xは酸素原子または硫黄原子を示し；C*およびC**はそれぞれ独立して不斉炭素を示し；R¹およびR²は同一または異なって、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいアラルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を示すか、あるいはR¹とR²が結合する窒素原子と一緒にあって、置換基を有していてもよい脂肪族複素環（当該脂肪族複素環は、芳香族炭化水素と縮合していてもよい。）を形成してもよく；R³は置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよいヘテロアリール基を示し；R⁴およびR⁵は同一または異なって、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいアラルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を示すか、あるいはR⁴とR⁵がそれぞれ結合する不斉炭素と一緒にあって、置換基を有していてもよい同素環または置換基を有していてもよい複素環を形成してもよく；R⁶およびR⁷は同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい低級アルキル基を示す。] で表される化合物またはその塩。

2. Xが硫黄原子である、請求項1記載の化合物またはその塩。

3. R⁴およびR⁵が、R⁴とR⁵がそれぞれ結合する不斉炭素と一緒にあってシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタンまたはシクロヘキサンを形成する、請求項1または2記載の化合物またはその塩。

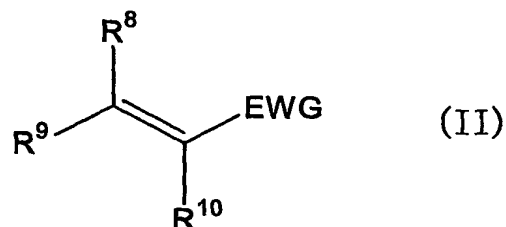
4. R⁴およびR⁵が、R⁴とR⁵がそれぞれ結合する不斉炭素と一緒にあってシクロヘキサンを形成し、かつR⁶およびR⁷が水素原子である、請求項3記載の化

合物またはその塩。

5. C*およびC**の絶対立体配置が、共にS配置であるか、または共にR配置である、請求項4記載の化合物またはその塩。

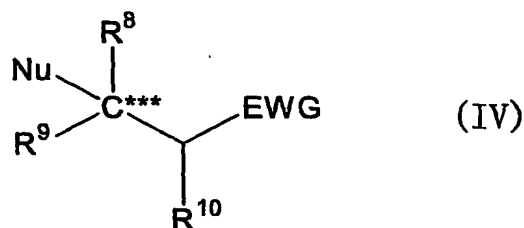
6. 請求項1～5のいずれかに記載の化合物またはその塩の存在下、一般式

5 (II) :



〔式中、 R^8 、 R^9 および R^{10} はそれぞれ独立して、同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいアラ
ルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘ
テロアリール基または置換基を有していてもよいヘテロ原子または電子吸引基を
10 示すか、あるいは R^9 および R^{10} は、 R^9 と R^{10} がそれぞれ結合する炭素原子と
一緒になって、置換基を有していてもよい同素環または置換基を有していてもよ
い複素環を形成してもよく（但し、 R^8 と R^9 が同じ基を示す場合はない。）；E
WGはニトロ基、シアノ基、 $-COR^{11}$ 、 $-SO_2R^{12}$ 、 $-COOR^{13}$ および
15 $PO(OR^{14})(OR^{15})$ （ここで、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} および R^{15} はそ
れぞれ独立して、同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよい低
級アルキル基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していても
よいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基を示す。）から選
ばれる電子吸引基を示す。但し、 R^{11} と R^8 または R^{11} と R^{10} は、それぞれと結
20 合する炭素原子と一緒になって、置換基を有していてもよい電子吸引基を含む同
素環を形成してもよい。〕で表される化合物またはその塩に、一般式 (III) :
 $H-Nu$ (III) 〔式中、Nuは $-CR^{16}(COR^{17})(COR^{18})$ 、 $-OR^{19}$ 、
 $-SR^{20}$ 、 $-NR^{21}R^{22}$ 、 $-C(NO_2)R^{23}R^{24}$ （ここで、 R^{16} は水素原子、
ハロゲン原子、置換基を有するヘテロ原子、置換基を有していてもよい低級アル
25 キル基または置換基を有していてもよいアリール基を示し； R^{17} および R^{18} は同

一または異なって、水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、モノー低級アルキルアミノ基またはジー低級アルキルアミノ基を示し； R^{16} と R^{17} は、それぞれ結合する炭素原子と一緒にあって、置換基を有していてもよい同素環または置換基を有していてもよい複素環（当該同素環および複素環は、芳香族炭化水素と縮合していてもよい。）を形成してもよく； R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} および R^{24} はそれぞれ独立して、同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよいヘテロアリール基を示すか、あるいは R^{21} と R^{22} は結合する窒素原子と一緒にあって置換基を有していてもよい脂肪族複素環を形成してもよい。）またはアジド基を示す。〕で表される求核試薬を共役付加させることを特徴とする、一般式（IV）：



（式中、 C^{***} は不斉炭素を示し、他の各記号は前記と同義を示す。）で表される化合物またはその塩の製造方法。

7. Nuが、 $-CR^{16}$ (COR^{17}) (COR^{18})、 $-OR^{19}$ 、 $-SR^{20}$ 、 $-NR^{21}R^{22}$ 、 $-C(NO_2)R^{23}R^{24}$ （ここで、 R^{16} は水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を示し； R^{17} および R^{18} は同一または異なって、水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、モノー低級アルキルアミノ基またはジー低級アルキルアミノ基を示し； R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} および R^{24} はそれぞれ独立して、同一または異なって、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよいヘテロアリール基を示すか、あるいは R^{21} と R^{22} は結合する窒素原子と一緒にあって置換基を有していてもよい脂肪族複素環を形成してもよい。）またはアジド基である、請求項6記載の製造方法。

8. EWGで示される電子吸引基がニトロ基である、請求項6または7記載の製造方法。

9. R^8 および R^{10} が水素原子であり、かつ R^9 が置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよいヘテロアリール基である、請求項6～8のいずれかに記載の製造方法。

10. 求核試薬が HCR^{16} (COR^{17}) (COR^{18}) (ここで、各記号は前記と同義を示す。) で表される、請求項6～9のいずれかに記載の製造方法。

11. R^{16} が水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、ハロゲン原子または置換基を有するヘテロ原子であり、かつ R^{17} および R^{18} が同一または異なる低級アルコキシ基である、請求項10記載の製造方法。

12. R^{16} が水素原子、メチル、塩素原子、メトキシまたはtert-ブトキシカルボニルアミノであり、かつ R^{17} および R^{18} がメトキシまたはエトキシである、請求項11記載の製造方法。

13. R^{16} および R^{17} が、 R^{16} と R^{17} がそれぞれ結合する炭素原子と一緒に、置換基を有していてもよい同素環 (当該同素環は、芳香族炭化水素と縮合していてもよい。) を形成する、請求項10記載の製造方法。

14. 同素環が、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-オンである、請求項13記載の製造方法。

15. トルエンおよび塩化メチレンから選ばれる少なくとも一種の溶媒中で行うことを特徴とする、請求項6～14のいずれかに記載の製造方法。

16. 無溶媒で行うことを特徴とする、請求項6～14のいずれかに記載の製造方法。